

(Aus der psychiatrisch-neurologischen Klinik der kgl. ungarischen Pázmány-Peter-Universität zu Budapest [Vorstand: Prof. *Karl Schaffer*].)

Sarkommetastasen in den Caudalnerven. (Über das Verhalten der Nervenfasern im Tumorgewebe.)

Von

Dr. Desiderius Miskolezy.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Februar 1930.)

Die Mitteilung des vorliegenden Falles erachten wir aus zweierlei Gesichtspunkten für gerechtfertigt. Einerseits bietet das klinisch-anatomische Bild manches Erwähnenswerte, andererseits gibt die histologische Analyse der „Regenerationsvorgänge“ der affizierten Nerven lehrreiche Aufschlüsse über das Verhalten der Achsencylinder im Tumorgewebe. Demgemäß möchten wir unseren Fall zuerst klinisch-anatomisch beschreiben und sodann unsere theoretischen Erwägungen über die Frage der Nervenfaserspaltung anknüpfen.

Aus *H. Zschau*s jüngst erschienenem „Beitrag zur Kenntnis der Cauda equina“¹ erfahren wir, daß Tumormetastasen in den Caudalnerven ziemlich selten vorkommen. Diese Arbeit beansprucht eine eingehendere Besprechung. *Zschau* untersuchte nämlich mit systematischer Genauigkeit 214 Fälle, wobei er sich mit der einfachen makroskopischen Betrachtung nicht begnügte, sondern die einzelnen Nervenbündel auf möglichst dünne Faszikeln diszezierte und keinen einzigen Fall von metastatischen Geschwülsten fand, wo auch die Caudalnerven mitbeteiligt gewesen wären. Wohl beobachtete er in 11,21% der Fälle an den Caudalnerven Neurinomen von meist kugelige Gestalt oder von ovaler Form, welche gegen die Umgebung fast stets scharf isoliert waren, wobei die Nervenfasern sekundärer Nervenbündel öfters erheblich seitlich abgedrängt wurden, aber schon die überaus scharfe Abgrenzung konnte er als einen Beweis für die große Benignität dieser Geschwülste anführen. Diese Neubildungen rechnet er zu den Neurinomen und weist ihre Zugehörigkeit zu der Neurofibromatose nach. Als ein weiteres wichtiges Ergebnis seiner Arbeit sei noch hervorgehoben, daß er durch seine

¹ *Zschau*: Beitrag zur Kenntnis der Cauda equina. Frankfurter Z. Pathol. 38 (1929).

systematischen Untersuchungen auf die relative Häufigkeit (5,6%) von den Ganglien an atypischen Zellen hinwies. Die Kenntnis dieser auf *Cajals* Anregung von *Vadillo*¹ genau untersuchten Entwicklungsanomalie ist tatsächlich sehr wichtig und *Zschau* betont mit Recht, daß diese Tatsache ihre wahre Bedeutung im Hinblick auf die in Neurinomen bisweilen erhobenen *Ganglienzellbefunde* gewinnt, da diese von manchen Verfassern durch Neubildung erklärt werden.

Ein wichtiger Befund seiner Untersuchung ist es, daß er zwischen den 86 Fällen von bösartigen Geschwülsten keinen einzigen Fall mit Metastasen der Caudalnerven fand. *Die Cauda war auch in den Fällen frei, wo Metastasen im Gehirn vorhanden waren.* Ebenso bei metastatischer Carcinose der weichen Hirnhäute war die Cauda frei. Aus diesem negativen Befund zieht er den Schluß, daß Geschwulstmetastasen an den Caudalnerven offenbar zu den Seltenheiten gehören. Er führt einen von *Martini* sezierten Fall von primärem Sarkom der Dura cereбрalis an, wo sich an zahlreichen Nerven der Cauda equina Tumormetastasen in Form von runden und spindeligen Knoten fanden. Es war in diesem Falle an eine Impfung mit im Subduralraum schwimmenden Geschwulstzellen zu denken. Seine Beschreibungen ergänzt er noch mit einem anderweitigen Fall *Geipels*, wo neben einem metastasierenden Mammacarcinom zwei Tumorknötchen in den Caudalnerven gefunden wurden. Die Nervenfasern laufen nur teilweise am Tumor vorbei, ein Teil zieht in den Tumor hinein, wobei der größte Teil der Nervenfasern zugrunde geht. In diesem Falle hält *Zschau* die Metastasen für hämatogen entstanden.

Bei der Spärlichkeit des diesbezüglichen Materials sei es uns erlaubt, unseren eigenen Fall in aller Kürze mitzuteilen.

B. S., 49 Jahre alt. Wurde wegen unstillbaren Schmerzen in den Beinen und wegen Gehbeschwerden am 4. April 1929 auf die 2. medizinische Klinik der hiesigen Universität (Vorstand: Prof. Baron v. *Kelly*) aufgenommen. Die ersten Anzeichen seiner Krankheit meldeten sich schon seit 15. März 1929. Es traten in beiden Füßen und Unterschenkeln schneidende, drückende Schmerzen auf, welche manchmal bis zu den Hüften ausstrahlten. Diese Schmerzen lassen zeitweise nach, bestehen aber in der letzten Zeit immerfort. Dabei trat in den Beinen ein stumpfes Gefühl von Kälte und Kribbeln auf. In den Unterschenkeln schmerzen ihm sogar die Knochen auch. Beim Gehen lassen die Schmerzen nach, tritt aber rasch eine Ermüdung ein. In der Nacht werden die Schmerzen unerträglich. Die Untersuchung der inneren Organe konnte nichts Wesentliches erheben. Neurologisch: Differente Pupillen, die rechte Pupille ist weiter als die linke. Rechts gute Reaktionen auf Lichteinfall und Konvergenz. Links etwas verzögerte Pupillenreflexe. Augenhintergrund normal.

Das Verhalten der Reflexe ist im ganzen Verlaufe der insgesamt zwei Monate dauernden Krankheit sehr bezeichnend und daher möchten wir schon jetzt die Aufmerksamkeit unserer Leser auf diesen Punkt lenken.

¹ *Vadillo*: Sur l'existence et l'évolution de certains éléments ganglionnaires hétérotopiques etc. *Cajal*: Travaux etc. 22. Madrid.

Am 4. April 1929 fand man in dieser Beziehung folgende Ergebnisse: Patellarreflex links: normal, rechts: gesteigert

Achillessehnenreflex links: *schwach*, rechts: *fehlt*.

Die unteren Extremitäten sind sehr schmerzempfindlich auf Druck, besonders dem Verlauf der Nerven entlang. Lasègue: beiderseits positiv. Romberg: positiv. Gang unsicher, ataktisch.—Psychisch: Gedächtnisstörungen, Intelligenzdefekte, ausgesprochene Dysarthrie.

Da die Wassermann- und Sachs-Georgi-Reaktion stark positiv ausfiel, wurde der Prozeß auf eineluetische Ätiologie zurückgeführt und eine Salvarsan-Wismutkur eingeleitet.

Trotz dieser Behandlung verschlimmerte sich der Zustand von Tag zu Tag. Die Schmerzen wurden immer heftiger, so daß man zu immer stärkeren analgetisch wirkenden Mitteln greifen mußte. Der Gang wurde zusehends schlechter. Ende April kann der Kranke nicht mehr gehen, liegt dauernd im Bett. Bei der Prüfung der Sensibilität konnten keine Ausfälle nachgewiesen werden.

25. April 1929. Die Ataxie nimmt zu; jetzt sind schon auch die oberen Extremitäten ataktisch. Das linke Bein ist hypotonisch, spontane Bewegungen sind nicht mehr ausführbar. Das rechte Bein ist ebenfalls hypotonisch, die Bewegungen sind aber frei. Patient liegt dauernd im Bett.

Reflexe am 14. Mai 1929.

Bauchreflexe: im oberen Drittel beiderseits lebhaft,
im mittleren Drittel links: gut, rechts: *schwach*,
im unteren Drittel *fehlen*,

Patellarreflex links: *fehlt*, rechts: *schwach*

Achillessehnenreflex links: *fehlt*, rechts: *kaum auslösbar*.

Das Verhalten der Reflexe läßt also einen Prozeß vermuten, welcher von den unteren Rückenmarksegmenten ascendierend fortschreitet.

Oppenheim, *Babinsky* sind stets negativ.

Beide unteren Extremitäten sind atrophisch, die Atrophie befällt hauptsächlich das linke paretische Bein.

Auch der psychische Zustand des Kranken verschlimmerte sich zunehmend. Er wurde immer mehr dysarthrisch, bei der Untersuchung brach er öfters in ein unmotiviertes Weinen aus. Später wurde er verwirrt, desorientiert, sang und weinte abwechselnd, warf sich im Bette herum. Seine Sprache wurde inkohärent und ließ ein Bestehen von Visionen und Halluzinationen vermuten.

Nach der Erfolglosigkeit der spezifischen Behandlung wurde auch mit der unspezifischen Fiebertherapie ein Versuch gemacht, ohne die Verschlimmerung des Zustandes irgendwie aufhalten zu können. Man mußte zur Linderung der Schmerzen allmählich zu den stärksten schmerzstillenden Mitteln greifen.

Wegen der immer heftiger werdenden psychomotorischen Unruhe und Desorientiertheit mußte der Kranke am 28. Mai 1929 in unsere Klinik eingeliefert werden. Die wichtigsten Daten seiner weiteren Krankheitsgeschichte: Patient ist hochgradig abgemagert. Fieber. Decubitale Geschwüre in der Kreuzgegend. Schädel ist nicht klopfempfindlich. Ungleiche Pupillen. Linke Pupille ist weiter als die rechte. Mäßige Lichtreaktion mit guter Akkommodation. Beide unteren Extremitäten, besonders links, atrophisch.

Umfang des linken Oberschenkels: 29 cm, rechts: 32 cm,

Unterschenkel links: 24,5 cm, rechts: 29 cm.

Der Patient liegt dauernd im Bette, kann nicht auf den Füßen stehen. Auch das Sitzen gelingt nur mit den größten Anstrengungen. Wegen der Parese der unteren Extremitäten kann es nicht entschieden werden, ob Ataxie vorhanden ist. Die Bewegungen der oberen Extremitäten werden durch einen hochgradigen Tremor beeinflußt.

Reflexe am 28. Mai 1929:

Die Reflexe der oberen Extremitäten sind alle gut auslösbar. Die Bauchdeckenreflexe *fehlen beiderseits* in allen Sextanten. Die Cremasterreflexe sind erloschen.

Patellarreflex links: *fehlt*, rechts: *kaum auslösbar*,

Achillesreflexe *beiderseits fehlen*.

Es ist also ein allmähliches Erlöschen der Reflexe in ascendierender Richtung zu beobachten.

Die Prüfung der Sensibilität konnte schon nicht mehr vorgenommen werden, wegen der hochgradigen psychischen Alteration des Kranken. Es besteht eine Hyperalgesie der unteren Extremitäten. Auch die leiseste Berührung ruft sehr lebhaft Schmerzreaktionen hervor. Die Sprache weist hochgradige Artikulationsstörungen auf. — Apraxie der oberen Extremitäten ist nicht nachweisbar.

Perzeption und Apperzeption sind erschwert. Gedächtnis hochgradig gestört. Er murmelt unverständliche Worte perseverierend vor sich hin. Sein Benehmen läßt manchmal auf das Vorhandensein von Halluzinationen schließen.

3. Juni 1929. Exitus letalis.

Auf Grund des vorhin geschilderten Krankheitsverlaufes konnte keine einwandfreie klinische Diagnose gestellt werden. Man vermutete noch am ehesten die Kombination einer Taboparalyse mit einer luetischen Neuritis. Jedenfalls lag die Annahme einer ausgedehnten Wurzelaffektion sehr nahe. Bei der Sektion (Dr. Gömöri) wurde aber folgender äußerst lehrreicher Befund erhoben¹:

In der rechten Brusthöhle wölbt sich aus der hinteren lateralen Wand, den 2., 3. und 4. Rippen entsprechend, eine ungefähr säuglingsfaustgroße, knollige, weiße Geschwulst von Muskelkonsistenz hervor und ist mit glattem Pleura überzogen. Die 3. Rippe ist an der Stelle der Geschwulst gebrochen. Die Schnittfläche der Geschwulst ist gleichmäßig, weißlich. Auf der Innenfläche der Aorta sind runde, gelbe Hervorhebungen zu sehen. Die Herzklappen sind fein, membranös. Auf der Innenfläche der Coronararterien sind einige gelbliche Plaques zu sehen. Die Muskelsubstanz des Herzens ist rötlich-braun, stellenweise mit grau-weißen Narben. In beiden Lappen der linken Lunge sind einige erbsen- bis nußgroße Knoten zu fühlen. Die Schnittfläche der unteren Lappen ist blutreich, auf Druck entleert sich eine getrübbte, schaumige Flüssigkeit in reichlicher Menge. Die Schnittfläche der erwähnten Knoten ist weißlich homogen, die Grenzen sind gelappt, wodurch der Eindruck erweckt wird, als wären mehrere kleinere Knoten in einem größeren zusammengeschmolzen. In der rechten Lunge ähnliche Verhältnisse. Die Schleimhaut der Bronchien ist blutreich und mit eitrigem Schleim bedeckt. Ein trachealer Lymphknoten ist nußgroß, die Schnittfläche ist gleichmäßig, weiß. Milz: 300 g. Am unteren Pol fand sich ein ungefähr säuglingsfaustgroßes Blutkoagulum, und darunter war eine ungefähr 3 cm lange, 0,5 cm tiefe Ruptur zu sehen. Linke Niere ist normal. Am oberen Pol der rechten Niere befindet sich eine ungefähr 2 cm breite Einsenkung, wo an der Schnittfläche die normale Zeichnung verwischt ist. In der Schleimhaut des Dünndarms, meistens dem freien Rande entlang sind erbsengroße, leicht verschiebbare Knoten in großer Zahl aufzufinden. Ein Teil der Knoten ist ulceriert. Die Schleimhaut des Dickdarms und Magens ohne Befund. Die Gallenblase wird durch ligamentöse Stränge zum Duodenum fixiert. Die Gallenwege sind frei. Leber, Nebennieren, Pankreas ohne Befund. In den mesenterialen und periaortalen Lymphknoten sind keine Geschwülste zu finden. Aorta abdominalis weist mäßige Spuren einer Sklerose auf.

¹ Die folgenden Daten verdanke ich der Liebenswürdigkeit der Herren Dr. G. Gömöri und Privatdozent E. v. Zalka aus dem I. Path. Inst. der hiesigen Universität.

Die Dura ist mäßig injiziert. Die weichen Hirnhäute sind fein, durchsichtig. Im linken parietalen (*P.*) und temporalen (*T.*) Lappen ist ein ungefähr haselnußgroßer Tumor zu sehen mit hämorrhagischer, erweichter Umgebung (s. Abb. 1).

Die makroskopische Diagnose: Sarcoma costae III. lat. dextr. cum fractura ibidem. Metastases pulmonum, lymphoglandularum peritrachealium, mucosae intestinum, partim c. exulceratione superfic. mucosae. Tumores cerebri. Decubitus ad os sacrum et trochanteres. Splenitis hyperplastica subacuta c. ruptura capsulae lienis et inde haemoperitoneum. Sclerosis arteriarum omnium et aortae. Cicatrix arterioscler. renis sin. Myocarditis chron. fibr. Emphysema alveolare et hypostasis pulmonum. Bronchitis purulenta. Pericholecystitis adhaesiva.

Dieser in aller Kürze wiedergegebene makroskopische Befund ist nun mit der Beschreibung der pathologischen Veränderungen, welche

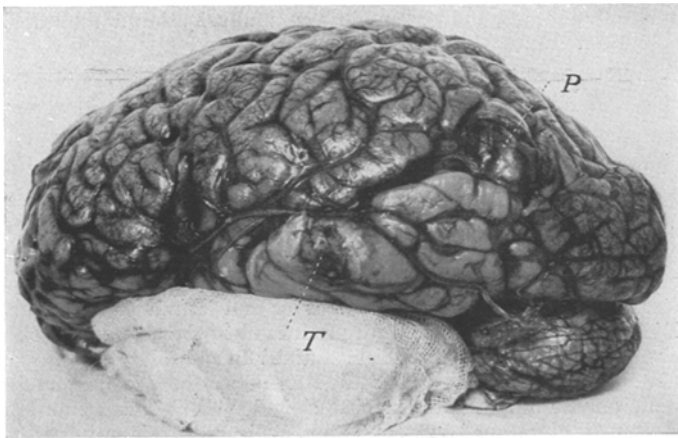


Abb. 1. P: Tumormetastase im Gebiet des Gyrus supramarginalis. T: In der Nähe des temporalen Pols sitzender Tumor.

an den Rückenmarksnerven nach Eröffnung der ventralen Durahülle beobachtet werden konnten, zu ergänzen. Noch vor der Eröffnung des Durasackes fiel es auf, daß beinahe alle Spinalganglien der lumbosakralen Segmente eine abnorme Größe aufwiesen, wobei auch die meisten aus dem Duralsack austretenden Spinalnerven beträchtlich verdickt waren.

Es wurde nun der Sack der Dura mater von vorn her aufgeschnitten und auseinandergezogen (s. Abb. 2). Es konnte festgestellt werden, daß bei den meisten Caudalnerven an der Durchtrittsstelle durch die Dura kleinere oder größere Knoten sitzen, welche die Größe eines Spinalganglions manchmal mehrfach übertreffen. Der Sitz dieser Knoten ist immer die Stelle, wo die vorderen und hinteren Wurzeln sich in spitzem Winkel vereinigen und von dem duralen Trichter überzogen werden. Diese Trichter werden in einigen Fällen auch von der Tumormasse entsprechend ausgedehnt; bei manchen herauspräparierten Ganglien, welche durch die metastatische Geschwulst vergrößert erscheinen, sieht man an der Berührungsstelle mit der Dura eine leichte Einschnürung. Wie auf der Abb. 2 ersichtlich, sitzen die mächtigsten Knoten auf der linken Seite, wobei die Geschwulst hauptsächlich die vorderen Wurzeln

in Anspruch nimmt. Auf der rechten Seite sind neben dem erbsengroßen Tumor, welcher die 5. hintere Lumbalwurzel infiltriert, ganz kleine ungefähr linsengroße und noch kleinere Knötchen zu sehen. (Durchtrittsstelle des L. 4 und S. I Wurzelpaares rechts.) Aber nicht allein die lumbosacralen Wurzeln sind von den Metastasenbildungen befallen, auch die unteren thorakalen Wurzeln zeigen bald rechts, bald links solche circumscripte Verdickungen, welche aber die Linsengröße nicht überschreiten. Je höher die Wurzeln liegen, desto kleiner werden die Knötchen. Die höheren thorakalen Wurzeln scheinen verschont zu sein, obwohl sie auch in den Prozeß hineinbezogen sind, das beweisen die hirsekorn- bis linsengroßen Verdickungen an der 7. Dorsalwurzel links bzw. 4. Dorsalwurzel rechts. Von den cervicalen Wurzeln tragen die 6. und 5. Wurzelpaare ähnliche linsengroße Verdickungen.

Die genauere makroskopische Lokalisation der cerebralen Geschwülste möchten wir an zwei Frontalschnitten veranschaulichen. Auf der Abb. 3 ist eine kirschgroße Tumormasse zu sehen, welche scheinbar im Gyrus temporalis sup. in der Nähe des temporalen Poles sitzt. Diese Geschwulst hat sich, wie es durch die spätere mikroskopische Betrachtung bestätigt wurde, zwischen die temporalen Windungen förmlich eingekeilt, wobei die Tiefe des Sulcus temporalis I noch nicht erreicht wird. Die auseinandergedrängten Windungen sind lamellenartig abgeplattet. Am Querschnitt der Tumormasse ist an der Peripherie ein Ring von einem mit Blutungen besäten erweichten Geschwulstgewebe zu sehen.

Die zweite Geschwulst, welche sich im hinteren Teil des Gyrus supramarginalis befindet, ist bedeutend größer und besteht aus einer soliden, mit Blutungen durchsetzten Tumormasse und aus einer cystischen Höhle, welche mit einer gelatinösglasigen Masse ausgefüllt ist. Diese Cyste drängt sich, wie es auf der

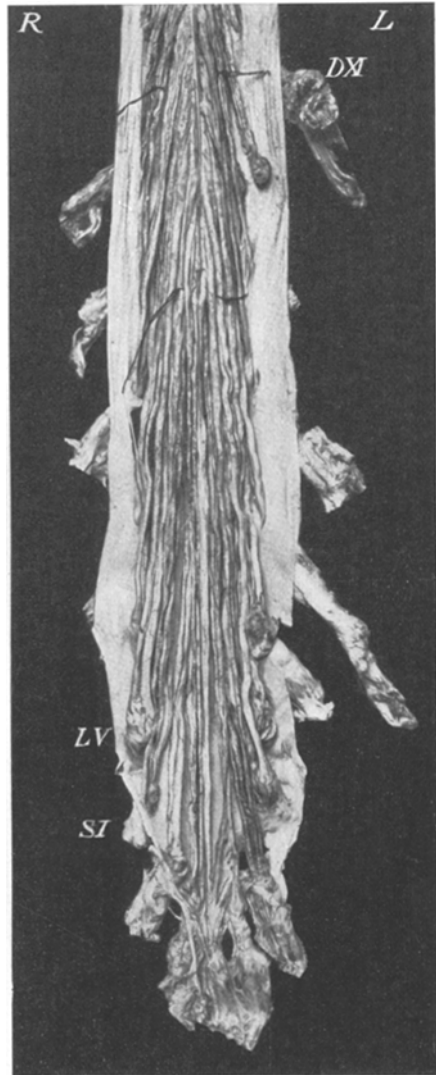


Abb. 2. Multiple Metastasen in den Caudalnerven. Die Dura ist von vorne her aufgeschnitten und auseinandergezogen. An der Durchtrittsstelle der lumbosakralen Wurzelpaare sind erbsengroße, spindelförmige Knoten zu sehen. R.: rechte Seite, L.: linke Seite des Präparates. Die oberen Fäden bezeichnen die I. Lumbalwurzeln, die unteren die I. Sakralwurzeln.

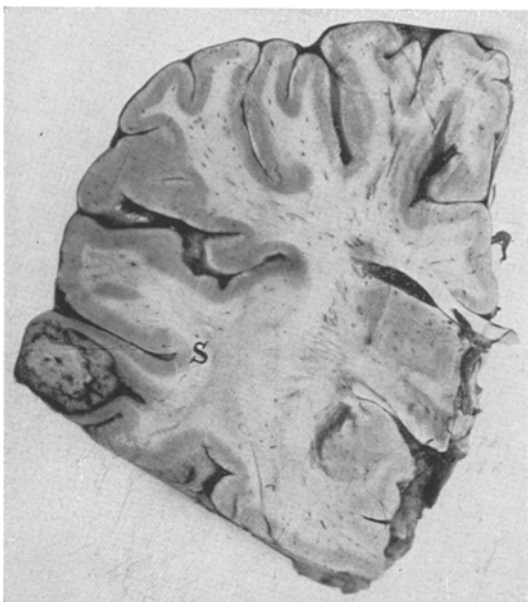


Abb. 3. Frontalschnitt durch den temporalen Tumor. Die Geschwulst hat sich zwischen die Windungen eingekeilt, wodurch diese abgeplattet wurden. Die verschmälerten Windungen besitzen aber ihre gut unterscheidbaren Markstrahlen. S: SYLVISCHE FISSUR.

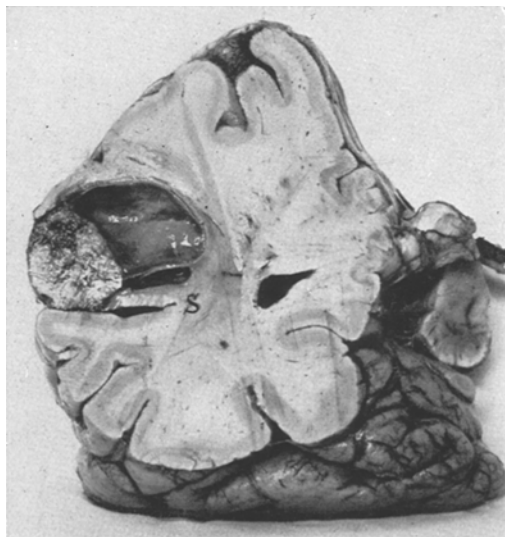


Abb. 4. Frontalschnitt durch die metastatische Geschwulst, welche im Gebiet des Gyrus supramarginalis sitzt und aus einer soliden, mit Blutungen durchsetzten Tumormasse und aus einer mit gelatinöser Substanz gefüllten Cyste besteht. S: hinterer Ast der SYLVISCHE FISSUR.

Abb. 4 ersichtlich, tief in die Markmasse der Hemisphäre hinein und überragt den Fundus der Sylvischen Grube (S.) um einige Millimeter.

Die mikroskopische Untersuchung der aus verschiedenen Organen stammenden Hämatoxylin-Eosinschnitte ergab folgendes¹:

Rippentumor. Am Rand des Schnittes ist noch an einigen Stellen die normale Struktur der Knochenspongiosa zu erkennen, an den meisten Stellen hat sich jedoch das Mark in eine lockere, bindegewebige Masse transformiert, welche manchmal so zellreich ist, daß sie mit dem später zu beschreibenden Tumorgewebe zusammenzuhängen scheint. Im Knochengewebe sieht man kleinere und größere knorpelige Inseln, deren Struktur ziemlich unregelmäßig ist, insofern, daß die polymorphen Zellen bald dichter, bald lockerer gruppiert erscheinen. Die Ausläufer der Knorpelinseln dringen manchmal auch in das Innere der umgebenden Knochenbalken hinein, wodurch ein Bild entsteht, welches sehr an die enchondrale Ossification erinnert. Es ist aber zu bemerken, daß der Schnitt aus einer Stelle der Rippe stammt (posterolateraler Abschnitt), wo man sonst beim Erwachsenen kein Knorpelgewebe erwartet. Die Geschwulst selbst unterscheidet sich an manchen Stellen scharf vom Knochen- bzw. Knorpelgewebe, wobei sie sogar noch durch eine schmale bindegewebige Schicht abgegrenzt wird, andererseits hingegen kann man die Grenze zwischen dem sehr zellreichen Knochenmark und dem Tumorgewebe kaum erkennen. Die Geschwulst ist sehr zellreich und besteht überwiegend aus spindelförmigen Zellen, welche in unorientierte Faszikeln geordnet liegen. Die faserige Zwischensubstanz ist gering, kleinere und größere Nekrosen sind in reichlicher Zahl vorhanden. Die Kerne der Geschwulstzellen sind chromatinreich, fein gekörnelt, ohne scharf unterscheidbare Kernkörperchen. Die Protoplasmaumrandung ist sehr schmal. Kernteilungen kommen in großer Zahl vor.

Im vergrößerten *trachealen Lymphknoten* kann man kein normales Grundgewebe unterscheiden. Bezüglich der Struktur sind hier ähnliche Verhältnisse aufzufinden, wie im Knochentumor, nur sind die Nekrosen noch mehr ausgedehnt und es blieb im Gebiet der größeren Nekrosen nur um die Gefäße herum das Geschwulstgewebe, welches die Gefäße mantelartig umrandet, erhalten.

In den *Lungenherden* gestaltet sich das Bild folgendermaßen: Im lockeren, ausgesprochen alveolären Stroma liegen kleinere, stellenweise nur zwei bis drei, aber auch mehr Zellen zählende Tumorknötchen. Die Gestalt und Größe der Tumorzellen ist sehr verschieden: die Zellen der größeren Nester sind im allgemeinen abgerundet, voluminöser, mit spärlichem Protoplasma, wohingegen die Zellen der kleineren Herde oft polygonal sind und einen kleineren Kern mit einem verhältnismäßig breiten Protoplasma besitzen. Kernteilungsfiguren sind ziemlich häufig zu finden. Im Vergleich zum Rippentumor springt hier die ausgesprochen alveoläre Anordnung sowie der hochgradige Polymorphismus der Zellen besonders in die Augen. Am Rande des Tumorerdes ist ein starkes Rundzelleninfiltrat mit körnergefüllten großen runden Zellen zu beobachten. Diese letzteren Elemente entsprechen wahrscheinlich den pigmenthaltigen Endothelzellen.

In den Schnitten, welche aus den *Darmtumoren* verfertigt wurden, konnte man in der Submucosa runde, zellenreiche Geschwulstknoten nachweisen, welche, sich gegen die Muscularis scharf abgrenzend, die Mucosa und Submucosa so dicht infiltrieren, daß die Grundstruktur ganz verwischt wird. Die Schleimhaut ist an der Kuppe des Herdes nekrotisiert und ulcerös. Die Struktur der sehr zellreichen Geschwulst ist an einigen Stellen faszikuliert, an anderen alveolär.

Auf Grund dieses histologischen Bildes müssen wir die Geschwulst als *Sarcoma fusocellulare*, welches an einigen Stellen eine alveoläre Anordnung zeigt, auffassen. Als primärer Herd ist der Rippentumor zu betrachten.

¹ Der mikroskopische Befund des costalen Tumors und der inneren Organe wurde uns von Herrn Dr. Gömöri in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Bevor wir an die Besprechung des spinalen Befundes herantreten, möchten wir die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der cerebralen Metastasen summarisch wiedergeben.

Es ist vorwegzunehmen, daß der schon geschilderte Polymorphismus der Zellen in den Cerebralherden noch mehr zum Ausdruck kommt. Die in den Lungenmetastasen so schön ausgeprägte faszikulierte Anordnung tritt neben dem stellenweise gut unterscheidbaren alveolären Bau der Tumormasse beträchtlich zurück. Es sind großkernige Elemente mit reichlichem Protoplasma, welches entweder abgerundet oder polygonal ist, in großer Zahl zu finden. Daneben liegen aber auch dicht aneinander gedrängte Zellengruppen mit kleinen chromatinreichen Kernen und relativ schmalen Protoplasmasaum. Mitotische Kernteilungsfiguren sind nicht selten zu beobachten. Es sind auch mehrkernige Elemente in großer Zahl vorhanden. Der *temporale* Tumor (vgl. Abb. 3) liegt eigentlich subarachnoidal insofern, als seine bindegewebige Umhüllung mit der stark verdickten Pia in innigstem Zusammenhang steht. Aus der infiltrierten bindegewebigen Hülle ziehen in die Tumormasse Septen hinein. In der Mitte des am Querschnitt ungefähr kirschgroßen Herdes ist eine ausgedehnte Nekrose des Tumorgewebes zu beobachten und dieses nekrotische Zentrum wird durch eine 2—3 mm breite zellige Masse umrandet. In der Übergangszone Gefäßthrombosen. Die ganze Geschwulst ist, wie wir schon bei der makroskopischen Beschreibung darauf hingewiesen haben, in einer Furche so gelegen, daß die daneben liegenden Windungen ganz abgeplattet werden. Die Struktur dieser Nachbarwindungen erlitt aber durch den Druck des Tumors eine hochgradige Deformation in dem Sinne, daß die Kuppe der Windungen eine lamellenartige Abplattung erfuhr, wo natürlich die neuronalen Elemente zugrunde gingen. Die sich mit dem Tumor berührende Rinde der Windungen hat ebenfalls die ursprüngliche Struktur durch die Druckwirkung hochgradig eingebüßt. In der subpialen Parenchymschicht sind zahlreiche kleine Blutungen zu sehen. Um einige Gefäße sind rundzellige Infiltrate zu beobachten.

Im zweiten pflaumengroßen *parietalen* Herd kann man, dem makroskopischen Aussehen entsprechend, zwei Gebiete unterscheiden: oberflächlich liegt die solide Tumormasse mit einem zur Nekrose neigenden und mit Blutungen übersäten fibrösen Zentrum und mit einer kernreichen Peripherie. In die Tiefe der Gehirnschubstanz dringt die mit der gelatinösen Masse gefüllte Cyste, deren fibröse Wand mit länglich-stäbchenförmigen Kernen und stellenweise mit Körnchenzellen versehen ist. Die Höhle selbst wird durch ein breitmaschiges Gerüst von zarten eosin gefärbten Bälkchen ausgefüllt. Zwischen den Maschen liegen zerstreute Körnchenzellen und rote Blutkörperchen, die einer Degeneration anheimfielen. Die dem Tumor anliegende Gehirnschubstanz ist in breiter Zone erweicht und mit Blutungen und abräumenden Elementen besät. In der

vermehrten Adventitia der Gefäße sind rundzellige Infiltrate mit untermischten Körnchenzellen zu sehen. In den vom Drucke verschonten Windungen sind *keine Plasmazelleninfiltrate* zu finden. *Diesen negativen Befund möchten wir deswegen betonen, weil im klinischen Verlauf der psychische Verfall des Patienten neben den dysarthrischen Störungen der Sprache den Verdacht einer eventuellen Paralyse erweckt hat.*

Den Befund, den wir am Rückenmark und den Spinalganglien erheben konnten, möchten wir folgend zusammenfassen:

Die Markscheidenbilder, welche wir aus den verschiedensten Höhen des Rückenmarkes gewannen, zeigten keinen Ausfall der einzelnen Systeme. Auch mit der Fettfärbung konnten keine nennenswerten Degenerationsprodukte nachgewiesen werden, welche mit der ausgedehnten Affektion der Spinalganglien in Beziehung gebracht werden konnten. Die Nisslbilder verrieten hingegen eine schwere Beteiligung der großen motorischen Vorderhornzellen, welche neben neuronophagischen Prozessen der *Nisslschen* primären Reizung erlagen. Die Deutung dieses Befundes werden wir weiter unten nach der Beschreibung der anatomischen Einzelheiten im zusammenfassenden Überblick versuchen.

Wir arbeiteten mehrere Spinalganglien der lumbalen Segmente nach den üblichen Methoden auf. Die örtliche Verteilung der Metastasen bot ein sehr wechselbares Bild. An vielen Stellen wurde mit völliger Verschonung der Spinalganglien nur die motorische Wurzel infiltriert, wobei die Markscheidenfärbung und die Sudanreaktion das gewohnte Bild des Markabbaues zeigte. Wir sahen aber Stellen, wo die Tumorknötchen als umschriebene, mit bindegewebiger Kapsel versehene Gebilde perineural lagen, und die Nervenfasern überhaupt keine pathologische Störung erlitten. An anderen Präparaten hingegen konnte man beobachten, daß die Tumorzellen den betreffenden Caudalnerven am ganzen Querschnitt infiltriert haben. Auch das Verhältnis der Spinalganglien zum Tumorgewebe ist sehr verschieden. Im allgemeinen fand man das Ganglion seitlich verschoben und die Tumormasse selbst machte einen beträchtlichen Teil des Querschnittes aus. Wir erhielten aber auch Präparate, wo das Ganglion sozusagen in der Mitte der am Längsschnitt ovalen Geschwulst lag. Es kam auch vor, daß das Ganglion spinale durch die Tumormasse in kleinen Zellgruppen aufgeteilt wurde. Demgemäß wurden die Ganglienzellen auch sehr verschiedentlich durch den Prozeß alteriert, je nach der Lokalisation und Ausbreitung der infiltrierenden Geschwulst, deren Elemente ihre fusiforme Gestalt und charakteristische faszikuläre Anordnung vielleicht noch in diesen Metastasen am prägnantesten bewahrt haben. Nekrotische Herde und Blutextravasate sind im Tumorgewebe reichlich vorhanden. Aber auch zwischen den Nervenfaszikeln sind hier und da Blutungen zu sehen. Die Spinalganglien selbst weisen von den leichtesten Graden der pathologischen Veränderungen bis zu den schwersten Nekrosen alle Übergänge

auf. Dort, wo die Zellen durch das unmäßige Wachstum der Geschwulst im Canalis intervertebralis einen unmittelbaren Druck erlitten, sind diese hochgradig deformiert, abgeplattet. Am Nisslbild kann man Vakuolisierung, Tigrolyse, Abbautätigkeit der Satelliten, residuäre Knötchen wahrnehmen. Die Imprägnationsbilder bieten das bekannte Bild der fenestrierten, korrodierten, irritierten Zellen¹ dar. Die mannigfaltigsten morphologischen Veränderungen sahen wir selbstverständlich

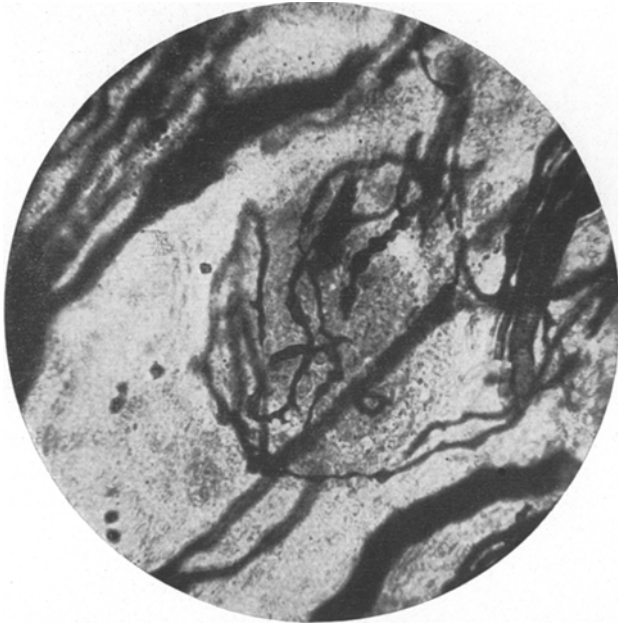


Abb. 5. Markfaserknäuel um eine Spinalganglienzelle. Das betreffende Ganglion spinale ist von Geschwulstzellen infiltriert. An den Schlingen des Faserglomerulus sind Kaliberschwankungen, perlschnurförmige Verdickungen und spornartige Auswüchse zu sehen. Markscheidenbild. Immersionsphotogramm.

dort, wo das Ganglion vom Tumor nur mäßig angegriffen wurde. An den Partien der unmittelbaren Druckwirkung bot sich das monotone Bild der plattgedrückten, mit gezackten Konturen versehenen, meistens hyperchromatisch imprägnierten Zellen dar.

Aus einer verhältnismäßig verschonten Stelle des zweiten Lumbalganglions stammt das *Markscheidenbild*, welches wir auf der Abb. 5 wiedergeben. Man sieht hier einen extrakapsulär liegenden Markknäuel,

¹ Bezüglich der feineren Analyse der pathologischen Veränderungen der Spinalganglienzellen verweisen wir auf die vorzügliche zusammenfassende Arbeit von *de Castro*: Estudio sobre los ganglios sensitivos del hombre en estado normal y patológico. Arch. de Neur. 3 (1922). Madrid.

welcher aus ziemlich zarten Markfasern besteht, wie es aus einem Vergleich mit den quer herüberziehenden fremden Fasern erhellt. Da solche, mit Mark umhüllte Knäuel in unserem Falle in größerer Anzahl vorhanden sind, als es normal zu erwarten wäre, dachten wir zuerst daran, daß diese Fasern als neugebildete Elemente, die in der Folge eine Markhülle erhalten haben, aufzufassen wären. Diese Annahme wurde dadurch wahrscheinlich gemacht, daß wir, wie wir weiter unten beschreiben werden, tatsächlich unverkennbare Bilder fanden, welche auf eine Neubildung hindeuten (vgl. Abb. 7). Unter Heranziehung der klassischen Untersuchungsergebnisse *Dogiels*¹ konnten wir aber diese mit dem Typus V der normalen Spinalganglienzellen identifizieren. Nun ist aber dieser Markknäuel bereits einer Degeneration anheimgefallen. Darauf weisen folgende Zeichen hin: An einigen Stellen sind die Fäserchen perlschnurförmig geschwollen. Außerdem sind an ihnen spornartige seitliche Auswüchse zu sehen. Auch das Kaliber der Markfasern ist sehr schwankend; man findet neben ganz dünnen Stellen spindelartige Auftreibungen. Im Imprägnationsbilde kann man auch ähnliche pathologische Schwankungen des Axonkalibers im initialen Glomerulus beobachten, wobei an den spindelartig aufgetriebenen Stellen des Axons eine gut ausgeprägte, retikulierte Struktur zu unterscheiden ist. Daneben sind aber im weiteren Verlaufe desselben Axons auch spindelförmige Anschwellungen zu sehen, welche eine gleichmäßig schwarze Imprägnation angenommen haben. Wir begnügen uns also mit der Feststellung der Tatsache, daß in den vom Tumorgewebe infiltrierten Ganglien die markhaltigen Knäuel der erkrankten Spinalganglienzellen bemerkenswerte Degenerationszeichen darbieten.

An blockimprägnierten Serienschnitten kann man auch zarte *Dogiel*-sche Körbe, welche manchmal ein residuäres Knötchen umwickeln, antreffen, als Zeichen der Sprossungstendenz, womit die Axonen auf die Alteration reagieren. An diesen neugebildeten Fasern können wir aber das Vorhandensein einer Markhülle nicht feststellen.

Sehr bemerkenswert sind nun die Befunde, welche man an solchen Stellen beobachten konnte, wo ein Nervenfaszikel durch die infiltrierende Geschwulst auf kleinere Bündelchen aufgesplittert wurde. Es erübrigt sich, hier die bekannten Veränderungen der alten, degenerierenden Axonen genauer zu beschreiben und zu illustrieren. Neben fusiformen Anschwellungen des Achsencylinders kommen die bekannten seitlichen Ausbuchtungen und polipöse Excrescenzen vor. In den Arbeiten *Cajals*² finden wir eine genügende Würdigung dieser Erscheinungen. Wir³ selbst

¹ *Dogiel*: Der Bau der Spinalganglien des Menschen und der Säugetiere. Jena 1908.

² *Cajal*: Degeneration and Regeneration of the nervous System. Translated by M. May. London 1928.

³ *Miskolczy*: Zur Pathobiologie des beschädigten Neurons. Arch. Psychiatr. 73 (1925).

haben auch schon zum Vergleich der Sprossungserscheinungen an durchschnittenen Nerven gerade diejenigen Bilder herangezogen, welche wir aus einem *anderweitigen Fall von multiplem Caudalsarkom* gewannen. In unserem *vorliegenden* Falle verdient aber die Tatsache eine besondere Beachtung, daß hier Gebiete gefunden wurden, wo die Sprossungs-

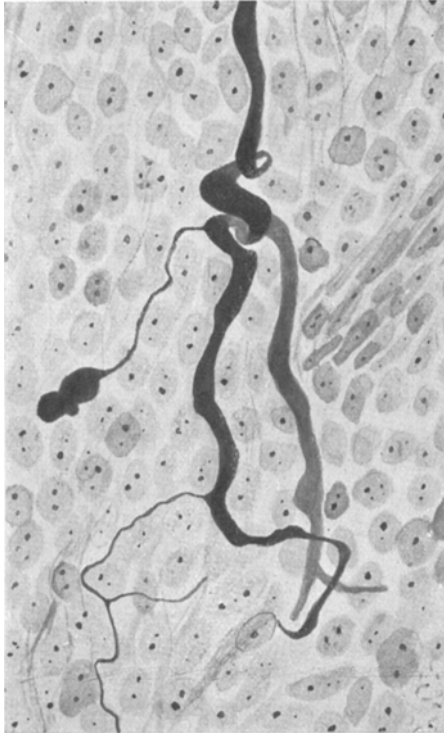


Abb. 6. Blockimprägnation nach BIELSCHOWSKY. Immersionszeichnung. Die Hauptfaser gibt an der Stelle der spiralen Aufrollung einen mit einem Kolben endigenden Seitenast ab. Rechts entspringt eine stärkere Faser, welche sich später dichotomisiert. Die Mutterfaser entsendet im weiteren Verlaufe noch einen zarten Kollateralen. Das ganze Gebilde liegt inmitten der Tumorzellen.

erscheinungen seitens der lädierten Nervenfasern eine ziemlich vorgeschrittene Phase erreicht haben. An der Abb. 6 sind folgende morphologische Einzelheiten höchst bemerkenswert: Die zu Beginn einen welligen Verlauf zeigende, gleichmäßig schwarz imprägnierte Achsenfaser zeigt auf einer umschriebenen Stelle einige spirale Aufrollungen. Hier entspringen aus ihr zwei Seitenzweige. Links entsendet die Mutterfaser einen zarteren Faden, welcher nach kurzem, welligem Verlauf einen groben, gelappten Endkolben trägt. Diese Endkeule ist gleichmäßig schwarz tingiert. Der andere Seitenast rechts ist von dickerem Kaliber

und dichotomisiert nach einiger Entfernung. Die Hauptfaser selbst trägt noch einen weiteren Sprößling, welcher seinerseits auch eine Aufgabelung zeigt. Das ganze Gebilde liegt in einem kernreichen Tumorgewebe eingebettet. Zu dieser Beschreibung ist noch hinzuzufügen, daß das ganze Bild nicht aus der unmittelbaren Nähe des Spinalganglions entnommen ist, wo man eventuell daran denken könnte, daß es sich um eine normal vorhandene degenerierende Formation handelt. Soweit es sich aus dem



Abb. 7. Markscheidenbild nach *Haidenhain-Spielmeyer*. Immersionsaufnahme. Links und rechts sind zwei Faszikel, welche mit querverlaufenden Fasern umwickelt werden. In der dazwischen liegenden Tumormasse befindet sich ein neu entstandenes Markfaserkonvolut.

Imprägnationsbild beurteilen läßt, besitzen diese Gebilde keine Markscheiden. Im gleichen Schnitt und in der unmittelbaren Umgebung des soeben beschriebenen Bildes sind ähnliche seitliche Sprossungen mit Endkeulen ziemlich leicht zu finden.

Prüft man nun die aus den infiltrierten Spinalganglien gewonnenen Markscheidenpräparate sorgfältig durch, dann kann man feststellen, daß diese Neoformationen auch eine Markumhüllung erhalten können. Zum Beweis dessen bringen wir eine Mikrophotographie (Abb. 7), welche aus dem dritten lumbalen Ganglion der linken Seite stammt. Die Faszikel gehören der, dem Spinalganglion sich anschließenden motorischen

Wurzel. Links und rechts sind Faserbündel zu sehen, auf welche einige querlaufende Markfasern aufgewickelt sind. Alle die Markfasern liegen inmitten der Geschwulstmasse. Unsere Aufmerksamkeit wird nun eben auf den im Tumorgewebe eingebetteten Markknäuel gelenkt.

Wie kommt aber dieser Markknäuel in die Tumormasse? Ist es vielleicht ein Markkonvolut, ähnlich den auf der Abb. 5 bereits geschilderten Faserschlingen? Oder ist es eine Aufrollung von alten Nervenfasern, welche durch die arrodierende Wirkung der Tumorzellen eine Unterbrechung erfuhren? Wir können weder die eine, noch die andere Vermutung durch beweiskräftige Daten unterstützen. Da aber die Quertouren der Nachbarfaszikeln nach unserem Ermessen eine Art von markumhüllten *Perroncitoschen* Spiralen darstellen, erblicken wir auch im fraglichen Markkonvolut ein Gebilde, welches auf Grund von neu gebildeten knäueförmigen Aufrollungen entstand. Daß die *Perroncitoschen* Spiralen später mit Markscheiden bekleidet werden, ist ja in der Literatur schon lange bekannt (*Lugaro, Spielmeier*, eigene Beobachtungen.) Die vorliegenden Faserkonvolute steuern aber schon einer Degeneration entgegen, wie dies die spindelförmigen Auftreibungen und die seitlichen Auswüchse verraten. Wir möchten nochmals betonen, daß die ganze Neoformation im Tumorgewebe eingebettet ist.

Auf dieses eigentümliche Verhalten der Nervenfasern im Tumorgewebe möchten wir gemäß unserem im Titel angedeuteten Vorhaben noch später zurückkommen. Vorher möchten wir aber noch die bisher gewonnenen klinisch-anatomischen Daten zusammenfassend betrachten.

Der Fall kann klinisch folgend charakterisiert werden:

Innerhalb $2\frac{1}{2}$ Monaten spielt sich ein Prozeß ab, dessen Hauptsymptom aus kaum stillbaren, immer heftiger werdenden Schmerzen der unteren Extremitäten besteht. Zu den ataktischen Gehstörungen gesellen sich motorische Ausfallerscheinungen hinzu, welche hauptsächlich das linke Bein bevorzugen. Der Zustand des Kranken verschlimmert sich zusehends. Die Reflexe löschen in einer höchst bezeichnenden Reihenfolge aus. Zum pathologischen Verhalten der Achillessehnenreflexe, welche ihren Sitz im L 5 bis S 2 Rückenmarkssegment haben, addiert sich bald das Verschwinden der Patellarreflexe und etwas später der sextantgemäße Ausfall der Bauchdeckenreflexe. Daraus müssen wir folgern, daß die Geschwulstmetastasen sich sukzessive gebildet haben, und zwar so, daß zuerst die tieferen sakralen Caudalnerven attackiert und allmählich die zu den höheren spinalen Segmenten gehörenden Wurzelnervenpaare angegriffen wurden, wobei keine strenge Bilateralität eingehalten wurde, wie dies auch am anatomischen Präparat leicht festzustellen war (vgl. Abb. 2). Auch die oberen Extremitäten zeigten ataktische Bewegungsstörungen und dementsprechend fanden wir an mehreren cervicalen Wurzelnerven linsengroße Tumormetastasen. Die

psychische Störung könnte als durch den raumbeengenden Prozeß der zwei Tumorherde bedingt erklärt werden.

Die Heftigkeit der Schmerzen wird dadurch verständlich, daß die Infiltration durch das Tumorgewebe gerade im intervertebralen Kanal stattfand und die Geschwulst sich in das Cavum subarachnoidale durch den duralen Trichter erst später vorbuchtete. Einerseits die trichterförmige Einengung der duralen Ausstülpungen an dieser Stelle und andererseits der enge Raum des intervertebralen Kanals mußten selbstverständlich durch das zunehmende Wachstum der Geschwulst zu einem Heftigwerden der Schmerzen führen. Die Affektion der motorischen Wurzeln gab sich in der Atrophie der Extremitätenmuskeln kund.

Es wirft sich nun die Frage auf, wie erklären wir uns die Tatsache, wonach die metastatischen Knoten ihre eigentümliche Lokalisation gerade in der Höhe der Spinalganglien zeigten und warum die unteren Abschnitte schwerer affiziert waren als die oberen?

Da auch im Großhirn zwei metastatische Herde saßen, könnte man daran denken, daß in diesem Falle „eine Impfung mit im Subduralraum schwimmenden Geschwulstzellen stattfand“, wie *Zschau* den von *Martini* sezierten Fall erklärt, wo sich das primäre Sarkom an der Dura cerebialis befand und an zahlreichen Nerven der Cauda Tumormetastasen in Form von runden und spindeligen Knoten beobachtet wurden. Die Erwägung der anatomischen Tatsachen läßt aber in unserem Falle eine solche Deutung nicht zu. Denn wäre das Fortschreiten des Prozesses ein zentrifugales gewesen, wobei das Wachstum vom Cavum subarachnoidale nach der Infiltration der Ganglien gegen die Peripherie sich ausgedehnt hätte, könnten wir nicht verstehen, warum die sensiblen Bahnen im Rückenmark völlig unversehrt blieben, obwohl klinisch totaler Verlust der Reflexe, Ataxie und unbeeinflussbar-heftige Schmerzen bestanden. Der negative Befund am Rückenmark und das stellenweise Verschontsein von vielen Spinalganglienzellen weisen darauf hin, daß der Prozeß zentripetal von der Peripherie vordringen mußte und so lange noch das trophische Zentrum des sensiblen Protoneurons, die Spinalganglienzelle, durch die toxische oder mechanische Wirkung der Tumormasse nicht völlig verwüstet wurde, kam keine Degeneration im ganglios spinalen Abschnitt des sensiblen Neurons zustande. Dabei kann die primäre Reizung der motorischen Vorderhornzellen sehr wohl durch die gleichzeitige verheerende Wirkung der metastatischen Geschwülsten zugeschrieben werden. Dieser Verbreitungsweg ist sozusagen vorgezeichnet in unserem Falle durch den Umstand, daß in der Bauchhöhle viele Metastasen am Dünndarm gefunden wurden. Wenn wir die bekannte Tatsache erwägen, daß die bösartigen Geschwülste zu ihrem Vordringen mit Vorliebe die vorgebildeten Saftbahnen und Spalten benützen, liegt diese Erklärungsmöglichkeit in unserem Falle völlig auf der Hand.

*P. Ernst*¹ wies auf Grund der experimentellen Ergebnisse von *Ranvier*, sowie von *Key* und *Retzius*, gestützt auf seine ausgedehnten pathologisch-anatomischen Beobachtungen, nach, daß neben der perineuralen Umrahmung von Tumorzellen auch ein endoneurales Wachstum stattfindet, so daß das Krebsgewebe die einzelnen Nervenbündelchen manchmal völlig „disseziert“. Wie die Untersuchungen von *Key* und *Retzius* bezeugten, werden die Ganglienzellkapseln von einem Lymphgefäßsystem umspinnen. Beim Hund füllt sich vom Subarachnoidealraum aus der ganze Plexus lumbosacralis, beim Menschen die motorischen und sensiblen Wurzeln und von der letzten aus das Ganglion. Auch darin müssen wir die Ansicht von *Ernst* unterschreiben, daß neben der Möglichkeit eines Druckes auf die Nervenfasern noch der toxisch-chemischen Beeinflussung eine große Rolle zugeschrieben werden muß. Neuerdings hat *Herzog*² die Ergebnisse von *Ernst* mit Hilfe der modernsten Methoden überprüft und konnte die früheren Angaben des verdienten Forschers vollauf bestätigen. Durch diese toxisch-mechanische Wirkung wurden nun in unserem Falle nicht nur die peripherischen Fortsätze der Spinalganglienzellen unterbrochen, sondern auch die motorischen Wurzeln stranguliert, wodurch im Rückenmark die exogen bedingte Schwellung der Vorderhornzellen und an der Stelle der Leitungsunterbrechung die Sprossenbildung zustande kam.

Damit gelangen wir aber zum zweiten Teil unserer Aufgabe und berühren zugleich eine Frage, welche über eine einfache Kasuistik hinaus zu höchst wichtigen Problemen der Neuropathologie, noch genauer ausgedrückt der *Neuronenpathologie* gehört.

An dieser Stelle möchten wir an der Hand der auf den Abb. 6 und 7 dargestellten Tatsachen anknüpfen, wonach wir inmitten der malignen Geschwulstzellen aus den Achsencylindern das Hervortreten und das freie Vordringen von neuen Seitenästen beobachten konnten. Diese neuen Sprößlinge machen nun entweder vor den sich ihnen vortürmenden Hindernissen Halt und bilden eine kolbige Anschwellung, welche zu jedem weiteren Vordringen unfähig ist, oder aber wachsen in das fremde Gewebe ungestört hinein, in dem sie bald neue Seitenäste entsenden, bald sich dichotomisch verzweigen. Im wirren Durcheinander der umliegenden Elemente verirren sich diese Sprößlinge oft genug, wodurch die verschiedenen Knäuel zustande kommen. Es ist eben höchst bemerkenswert, daß diese Knäuel sich auch mit Markscheiden bekleiden können. Diese Markhüllen vermögen der zerstörenden Wirkung des umgebenden fremden Gewebes keinen Widerstand zu leisten und fallen einer Degeneration anheim (vgl. Abb. 7). Hier arbeiten sich also zwei

¹ *Ernst*: Über das Wachstum und die Verbreitung bösartiger Geschwülste. Beitr. path. Anat. Suppl. 7 (1905).

² *Herzog*: Zur Pathologie der Achsencylinder peripherer Nerven. Virchows Arch. 253 (1924).

Tendenzen entgegen. Einerseits die zentrifugal gerichtete Hervorsprossung der Neuritenschöblinge und andererseits der Strom der zentripetal vordringenden Geschwulstzellen. Die Neuriten, welche durch infiltrierendes Wachstum und durch die toxisch-mechanische Wirkung der Tumorzellen angegriffen werden, reagieren auf diese Störung teils mit degenerativen Erscheinungen, teils mit Sprossungserscheinungen, wie wir es an der Hand von eigenen Beobachtungen und in Anlehnung an *Cajals* und *Schaffers* Ansichten über die Regenerationsfrage in mehreren Arbeiten darzulegen versuchten¹.

Aus *Herzogs*² ausgedehnten Untersuchungen über die Frage der Innervation der Geschwülste erfahren wir, daß ein richtiges Einwachsen neugebildeter Nerven aus der Umgebung in eine umschriebene Geschwulst nicht beobachtet werden kann. Die Nerven haben im allgemeinen keine Beziehung zu den Geschwulstzellen, also auch keine spezifischen Endigungen. Dagegen stellte er aber fest, daß Nerven in einer Geschwulst nicht nur erhalten bleiben, sondern unter Umständen auch gut darin wachsen können. So wäre es zu verstehen, daß in einem Gewächs Regenerationerscheinungen an den präexistenten Nerven auftreten können, welche von manchen Untersuchern als neugebildete spezifische Geschwulstnerven beschrieben wurden. Unser Fall bot in dieser Beziehung die günstigsten Bedingungen mit der Klarheit des Experimentes, das übrigens von *Milone* in der Weise durchgeführt wurde, daß er den zentralen Stumpf des Nervus ischiadicus bei einer weißen Ratte in ein dem Tier implantiertes Sarkom eingepflanzt hat (zitiert nach *Herzog*). Hier, wie bei unserem Fall, wachsen Nervensproßlinge ins vordringende Tumorgewebe hinein, ohne Beziehungen zu den Geschwulstzellen aufzuweisen, und das proliferierende Gewächs benützt seinerseits zu seinem Fortschreiten das bestehende Gerüst der Nervenbündel.

Für die zentrogene Auffassung der Nervenfaserbildung ist also die Deutung dieser an sich schon bekannten Erscheinungen sehr einfach. Es drängen sich zwischen die Bündelchen eines Nerven schnell proliferierende, toxisch-mechanisch wirkende Elemente hinein, wodurch die Nervenfasern zu einer biologischen Reaktion angespornt, immer neue und neue Kollateralen entsenden. Nur so können Seitenäste, welche an einer solchen Stelle des Nerven liegen, wo sonst Aufgabelungen nicht vorkommen, gewertet werden. Da im wirren Durcheinander des kern-

¹ *Miskolczy*: Contributions à l'histopathologie de la régénérescence du neurone. *Cajal*: Travaux etc. **22** (1924). Madrid. — *Szondi-Kenedy-Miskolczy*: Die Beziehungen des Morbus Recklinghausen zum endokrinen System. *Arch. f. Dermat.* **148** (1925). — *Miskolczy*: Zur Pathobiologie des beschädigten Neurons. *Arch. f. Psychiatr.* **73** (1925).

² *Herzog*: Beitrag zur Frage der Innervation der Geschwülste. *Virchows Arch.* **268** (1928).

reichen Gewebes die Grundstruktur des peripheren Nerven völlig aufgewühlt ist, sind die endoneuralen und lemmoblastischen Elemente, von ihrem Verbande versprengt, im Gewirr der Zellen kaum aufzufinden. Es ist also sehr schwer vorzustellen, wie diese versprengten Elemente die ihnen zugeschriebene axoplastische Tätigkeit unter solchen Umständen ausführen können. Unserer Meinung nach übt diese axoplastische Tätigkeit — denn tatsächlich liegen neugebildete Fasern vor — der Axon selbst aus unter dem zentralen Einfluß seiner zugehörigen Nervenzelle.

Auf Grund unserer diesbezüglichen Befunde möchten wir noch zu einigen strittigen Fragen der Regenerationslehre Stellung nehmen. Den Anlaß gibt uns die jüngst erschienene, zusammenfassende Darstellung *Spielmeyers*¹ über die Degeneration und Regeneration an peripherischen Nerven, sowie *Helds*² kritische Übersicht der Lehre von den Neuronen und vom Neurencytium.

Nach *Spielmeyer* „wäre die autogene Regeneration des abgetrennten Nervenstückes sicher erwiesen, so würde damit der Streit beseitigt sein. Aber das ist nicht der Fall und die Anhänger der Neuronenlehre behaupten, daß sie widerlegt sei“.

Ich muß bekennen, daß die Zentrogenisten ihre Aufgabe schon mit dem anatomischen Nachweis vom freien Auswachsen der terminalen und kollateralen Fasern gelöst haben. Auch die Rolle der Schwannschen Elemente wurde dabei von mehreren Seiten eingehend gewürdigt und alle Autoren sind zumindest darüber einig, daß eine erfolgreiche Regeneration, also die anatomische und funktionelle Wiederherstellung der unterbrochenen Leitung ohne diese Elemente nicht erfolgen kann (*Schaffer*).

Spielmeyers zuletzt formulierte Ansicht könnte meines Erachtens als ein zentrogener Polygenismus aufgefaßt werden. *Spielmeyer* äußert sich nämlich dahin, daß sich die neuen Nervenfasern an Ort und Stelle ausbilden und daß die zu Bandfasern umgewandelten Schwannschen Zellketten, sowie die aus dem Stumpf vorwachsenden Schwannschen Zellreihen, eine Fibrillisation erfahren und daß es sich hier um eine Differenzierung zu neuen Nervenfasern aus den syncytial verschmolzenen Zellreihen handelt (S. 313). Die Fibrillisierung selbst findet innerhalb der Schwannschen Zellketten dann statt, wenn der Anschluß an den zentralen Abschnitt erreicht ist. Nach *Spielmeyer* und *Bethe* ist also der neugebildete Nerv pluricellulärer Genese und die Regeneration bedeutet nicht ein Auswachsen des Ganglienzellfortsatzes (S. 317).

¹ *Spielmeyer*: Degeneration und Regeneration am peripherischen Nerven. In *Bethes* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 9. 1928.

² *Held*: Die Lehre von den Neuronen und von Neurencytium etc. — *Abderhalden*: Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung. Neue Folge. H. 8. 1929. Urban & Schwarzenberg.

Wir müssen aber auch gegen diese modernste Auffassung des Polygenismus gewisse Bedenken erheben. Durch die Fibrillisation unter zentralem Einfluß kann man noch immer nicht das Zustandekommen der *Perroncitoschen* Spiralen, die Bildung von Seitenästen, Dichotomien erklären. Wie erklärt sich durch diese Auffassung die Beobachtung, daß in der Nähe von vielen spiralen Aufrollungen keine einzige *Schwannsche* Zelle zu sehen ist? Auch *Spielmeyer* selbst ist der Ansicht, daß sog. *Perroncitosche* Spiralen die Folgen von Wachstumhindernissen sein dürften (S. 310). Die klar bewiesene Tatsache, daß die Achsencylinder *auch in das Bindegewebe, so wie in unserem vorliegenden Fall zwischen die Tumorzellen hineinwuchsen*, muß mindestens soviel beweisen, daß *zu der Bildung der Nervenfasern die Gegenwart der Schwannschen Zellen nicht unumgänglich notwendig ist*. Bezüglich der Genese der *Perroncitoschen* Spiralen könnte man noch entgegenhalten, daß diese Gebilde irgendwie doch vom Protoplasma der Lemmocyten ernährt würden und die Fibrillisation der *Schwannschen* Zellen erfolge in dieser abwegigen Richtung; aber eine *axoplastische* Fähigkeit können wir den *Bindegewebs-* oder den *Geschwulstzellen* keinesfalls zumuten. Man könnte auch der Ansicht huldigen, daß die jungen Axonen aus dem Bereich des Lemmoblastensyncytiums gar nicht heraustreten können und unsere Beobachtungen betreffs des freien Vorwachsens auf einer irrtümlichen Beurteilung der scheinbaren extrasyncytialen Gebilde beruhen. Dies wäre allerdings ein beweiskräftiges Argument, aber wir bedürfen noch einwandfreier Methoden, welche das Protoplasma der Lemmoblasten an der Hand von jüngsten Phasen der biologischen Reaktionen nach Nervendurchtrennung elektiv tingieren. Eine Aufgabe, welche der zukünftigen Forschung vorbehalten ist, wo so die Monogenisten, wie die Anhänger der Kettentheorie noch der Probleme genug zu lösen haben.

Aber auch die Frage, welche Elemente es sind, die nach der Durchschneidung ein rascheres Tempo im Vorwachsen an den Tag legen, harret des endgültigen Nachweises. Was ist rascher, das Neuritenwachstum oder die kettenartige Lemmoblastenproliferation? Zur Klärung dieses Punktes wäre eine neuerliche Revision des Problems unter Zuhilfenahme von Explantationsversuchen unbedingt erwünscht. Die allerdings sehr lehrreichen Abbildungen *Spielmeyers*, welche auf Kernfärbungen und Markscheidenbildern beruhen, können in der vorliegenden Frage deswegen nicht viel beweisen, weil sie aus einem Präparat stammen, in welchem die Durchtrennung seit 6 Wochen bestand. Für die Frage der Axon-Lemmoblastrelation ist aber eine Phase, wo sogar schon die Markscheiden in kräftigen Bündeln erscheinen, schon ein *Endzustand* und keine frühe Phase. Die Beziehung der jüngsten Fasern zu den *Schwannschen* Kernen ist keineswegs so eng, wie es auch wir in unseren Regenerationsstudien beobachten konnten. Man soll aber, wie gesagt, neben den örtlichen Verhältnissen auch die zeitlichen Relationen zwischen dem

Neuritenwachstum und der Lemmoblastenproliferation einer neuerlichen Durcharbeitung unterwerfen.

Die ganze Lehre des Polygenismus, worunter die neuerliche Formulierung der Lehre von dem Wachstum der Nerven unter normalen embryonalen und pathologischen Verhältnissen zu verstehen wäre, beruht auf der Voraussetzung, daß die *Schwannschen* Zellen Neurofibrillen und Markscheiden zu bilden vermögen. Diese ihre Tätigkeit wäre nun durch das Heranwachsen der neugebildeten Nervenfasern aktiviert und die pluripotentielle Bereitschaft der mit geringer Differenzierungshöhe versehenen *Schwannschen* Zellen wäre somit zur Axoplastik angespornt. In diesem Sinne könnte man vielleicht, um Mißverständnisse zu verhüten, anstatt von Fibrillisation im Zelleib der Lemmocyten eher von Axonisation sprechen (ad analogiam: Myelinisation). So steht oder fällt aber die ganze Lehre damit, ob die Bedeutung der *Schwannschen* „Anbauzellen“ (*Bielschowsky*), welche im Sinne von *Held* und *Bielschowsky* das lokale Material zum Aufbau der im Neurencytium vorsprossenden Nervenfasern liefert, wirklich so groß ist, wie es von den Polygenisten angenommen wird. Falls man der Ansicht huldigt, wonach das Myelin im Protoplasma der Lemmoblasten liegt, wäre diese Annahme vollauf berechtigt. Nach dieser Theorie von *Ranvier* (1878) und seiner Anhänger wären die *Schwannschen* Elemente als Myelinzellen aufzufassen und nach *Boveri* wäre die *Mauthnersche* Hülle gleichbedeutend mit der inneren Lamelle der Neurilemmazellen. Der auf unserer Abb. 7 vorgestellte Markscheidenglomerulus, welcher inmitten der Geschwulstzellen entstanden ist, spricht aber eher zugunsten der zuerst von *Key* und *Retzius* (1876) ausgesprochenen Auffassung, wonach die Markscheide ein Produkt des Neuriten ist. Es ist hier nicht der Ort, alle die Beweise für und wider dieser Auffassung jetzt anzuführen. Aber auch dann, wenn meine obige Beobachtung eine andere Deutung erfahren würde — es handelt sich doch um Markscheidenpräparate, welche sogar bei der Überfärbung der kernigen Elemente die wahre Natur dieser Zellen noch immer verborgen halten können —, möchte ich mich doch zu dieser „myelinoplastischen Tätigkeit“ des Neurits bekennen. Ich will nicht anführen, daß im zentralen Nervensystem die Markscheiden auch ohne das Zutun von äquivalenten Elementen entstehen, weil bezüglich dieser Frage noch keine volle Einigkeit herrscht. Ich halte aber aus der neuesten Literatur die mit Hilfe der Mikrodissektion gewonnenen Daten *Rényis* in erster Reihe ausschlaggebend, da diesem Forscher der Nachweis am überlebenden Nerven gelang, daß „Myelin is not an inclusion of the Schwann's cell. It is organically connected to the axon and has no connections with the neurilemma. The neurilemma is only adherent to the myelin, and not fused to it“. Diese höchst beweiskräftigen experimentellen Beobachtungen sprechen entschieden gegen die Ansicht von *Boveri*, *Mönckeberg* und *Bethe*, *Nemiloff*, *Doinikow*, *Held* und ihre

Anhänger, weil sie die ersten Beschreibungen sind, welche auf unmittelbaren Präparationen beruhen.

Zusammenfassung.

1. An der zweiten bis vierten Rippe der rechten Brusthöhle saß ein fusicelluläres Sarkom, welches in der Lunge, im Dünndarm sowie im linken Temporal- und Parietallappen Metastasen hervorrief. Die Geschwulst hat außerdem noch die Spinalganglien und hauptsächlich die Caudalnerven infiltriert. Diese eigentümliche Lokalisation der Metastasen verursachte im Leben unstillbare Schmerzen, Gehstörungen und psychische Alterationen, welche an eine Taboparalyse erinnerten.

2. In den Wurzelnerven fand eine lebhafte Faserneubildung infolge der Reizwirkung der toxisch-mechanisch wirkenden Tumorzellenproliferation statt. Die neugebildeten Fasern besaßen Markscheiden auch, obwohl sie ganz im Tumorgewebe lagen. Diese Tatsache beweist soviel, daß die neugebildeten Fasern selbständige Markscheidenbildner sind.